

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 10 月 25 日 (25.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/79248 A1

- (51) 国際特許分類: C07H 19/067, 19/073 (TANIKAWA, Hiroharu) [JP/JP]. 河野敏之 (KOUNO, Toshiyuki) [JP/JP]. 小松弘典 (KOMATSU, Hironori) [JP/JP]; 〒297-0017 千葉県茂原市東郷1144 三井化学株式会社内 Chiba (JP). 深澤信幸 (FUKAZAWA, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒100-6070 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号 三井化学株式会社内 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/03191
- (22) 国際出願日: 2001 年 4 月 13 日 (13.04.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 金田暢之, 外 (KANEDA, Nobuyuki et al.); 〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目9番20号 第16興和ビル8階 Tokyo (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-112361 2000 年 4 月 13 日 (13.04.2000) JP (81) 指定国 (国内): BR, CN, IN, KR, US.
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三井化学株式会社 (MITSUI CHEMICALS, INC.) [JP/JP]; 〒100-6070 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号 Tokyo (JP). (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森實邦彦 (MORIZANE, Kunihiko) [JP/JP]. 谷川広晴
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF CYTIDINE DERIVATIVES

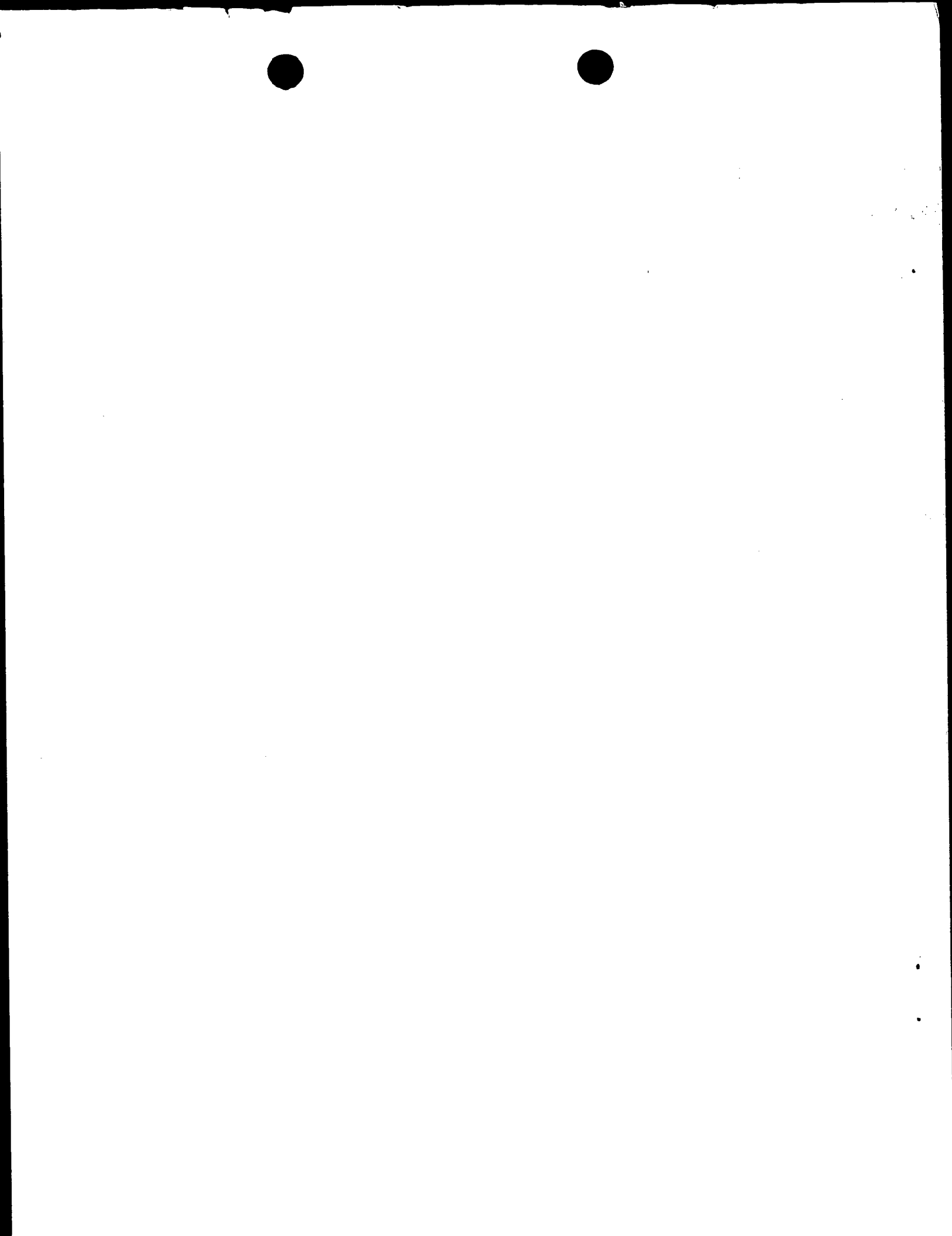
(54) 発明の名称: シチジン誘導体の製造法

(57) Abstract: An efficient process for the preparation of cytidine derivatives in which efficient synthesis of cytidine derivatives is attained by using a tertiary amine to thereby overcome the disadvantages of the prior art.

(57) 要約:

3 級アミンを利用することにより効率的にシチジン誘導体を合成することで、従来の欠点を解消した、効率的なシチジン誘導体の製造方法を提供することができる。

WO 01/79248 A1



## 明 細 書

## シチジン誘導体の製造法

## 技 術 分 野

本発明はシチジン誘導体の製造方法に関する。シチジン誘導体は、制癌剤、抗ウイルス剤をはじめとする医薬品や農薬として有用であるとともに、近年開発されつつあるアンチセンスDNAなどの原料としても有用な化合物である。

## 背 景 技 術

これまでシチジン誘導体の製造法としては、例えば次のようなものが知られている。

(1) 5'-O- (ジメトキシトリチル)-ウリジン誘導体と1, 2, 4-トリアゾールを縮合させて1- [5'-O- (ジメトキシトリチル) - $\beta$ -D-リボフラノシル]-4- (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリミジン-2- (1H) オン誘導体とし、次いでジオキサン溶媒中アミン類と反応させ5'-O- (ジメトキシトリチル) シチジン誘導体を得る方法 [Journal of Organic Chemistry, 47, 3623 (1982)]。

(2) 2'-デオキシ-2'-メチルウリジン誘導体を4- (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (以下、DMAPと称する) と反応させ、4- [4- (N, N-ジメチルアミノ) ピリジニウム] 誘導体とし、次いで28%NH<sub>4</sub>OHにより2'-デオキシ-2'-メチルシチジン誘導体を得る方法 [Arch. Pharm., 329, 66 (1996)]。

上記方法のうち(1)の1, 2, 4-トリアゾールを用いる方法は、4- (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリミジン-2- (1H) オン誘導体を合成するための反応が極めて遅く長時間を要する上、生成物の抽出をしなくてはならず手間がかかり、大量製造には不向きである。(2)の4- [4- (ジメチルアミノ) ピリジニウム] 誘導体を経る方法は、後の比較例でも述べるが反応が極めて

遅く長時間を要する上、DMA Pの使用量が反応基質に対し2.0当量より少ないと、基質が残るため目的物との分離操作が必要となり、工程数がかかるため大量製造には適していない。

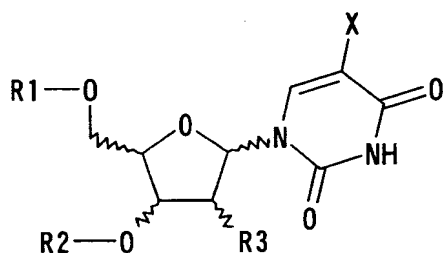
### 発 明 の 開 示

このように従来は、効率的かつ大量供給可能なシチジン誘導体の製造方法は存在していなかった。本発明はシチジン誘導体を効率的に製造するための製造方法を提供するものである。

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、ウリジン誘導体を脱酸剤の存在下、3級アミン及び脱水性の反応剤と反応させ、次いでアンモニアあるいは1級または2級アミンと反応させると短時間かつ容易な操作でシチジン誘導体を得られることを見出した。すなわち従来法では反応時間が長かったが、反応時間が大幅に短縮された。さらには3級アミンをウリジン誘導体とほぼ等モルまで削減でき、本発明を完成したものである。

即ち、本発明のシチジン誘導体の製造方法は、

式(1)



(1)

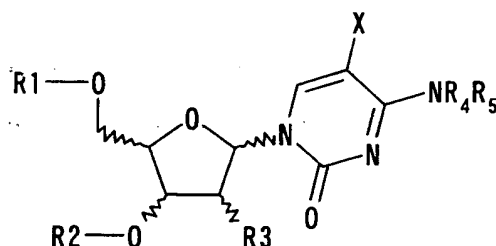
(式中Xは水素原子、ハロゲン原子、炭素数1から4のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルキル基、炭素数2から4のアルケニル基を表し、R1、R2はそれぞれ独立して、水素原子あるいは水酸基の保護基を表し、R3は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、炭素数1から4のアルキル基、シアノ基、アルケニル基、アルキニル基、炭素数1から4のアルコキシ基、水酸基の保護基で置換されたヒドロキシル基を表す)で表されるウリジン誘導体を3

級アミン及び脱水性の反応剤と反応させ、ついで式 (2)



(2)

(式中、 $\text{R}_4$ 及び $\text{R}_5$ はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1から4のアルキル基、炭素数5から8のシクロアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルキル基、炭素数2から4のアルケニル基、 $\text{R}_4$ と $\text{R}_5$ は結合して環を形成していてもよいことを表す)で表されるアンモニアあるいは1級又は2級アミンと反応させることを特徴とする、式 (3)



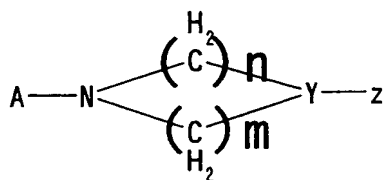
(3)

(式中、 $\text{X}$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ および $\text{R}_5$ は前記と同義である。)で表されるシチジン誘導体の製造方法である。

上記の各式における $\text{R}_1$ 及び $\text{R}_2$ としての水酸基の保護基としては、炭素数1から4の脂肪族アシル基、芳香族アシル基、炭素数1から4のアルキル基で置換された芳香族アシル基、ハロゲン原子で置換された芳香族アシル基、炭素数1から4のアルコキシ基で置換された芳香族アシル基、トリアルキルシリル基を、 $\text{R}_3$ としては水素原子、炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数1から4のアルコキシ基で置換された炭素数1から4の脂肪族アルキルオキシ基、炭素数1から4の脂肪族アシルオキシ基、芳香族アシルオキシ基、炭素数1から4のアルキル基で置換された芳香族アシルオキシ基、ハロゲン原子で置換された芳香族アシルオキシ基、炭素数1から4のアルコキシ基で置換された芳香族アシルオキシ基を好ましいものとして挙げることができる。

上記式（１）及び（３）におけるXとR<sup>3</sup>の好ましい組合せとしては、Xが水素原子あるいはメチル基を表し、R<sup>3</sup>が水素原子、メトキシ基、メトキシエチル基である組合せを挙げることができる。

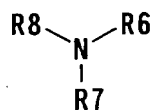
上記の３級アミンとしては、式（４）



（４）

（式中、n及びmはそれぞれ独立に１から４の整数を表し、Yは水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、硫黄原子を表し、Zは水素原子、炭素数１から４のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数１から４のアルキル基、炭素数２から４のアルケニル基、Aと結合して環を形成していてもよいことを表し、Aは炭素数１から４のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数１から４のアルキル基、炭素数２から４のアルケニル基、Zと結合して環を形成していてもよいことを表す）で表される脂環式アミン；

式（６）



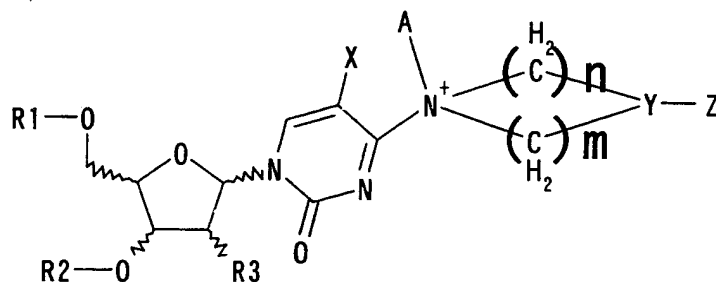
（６）

（式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して炭素数１から４のアルキル基、炭素数５から８のシクロアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数１から４のアルキル基、炭素数２から４のアルケニル基を表す）で表される脂肪族アミン；等を挙げることができる。

この３級アミンの具体例としては、N-メチルピペリジン、N-メチルモルフ

ォリン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、N, N'-ジメチルピペラジン、トリメチルアミンを挙げることができる。

一方、本発明にかかるシチジン誘導体の製造方法は、ウリジン誘導体を3級アミン及び脱水性の反応剤と反応させた際に、反応中間体として、式 (5)



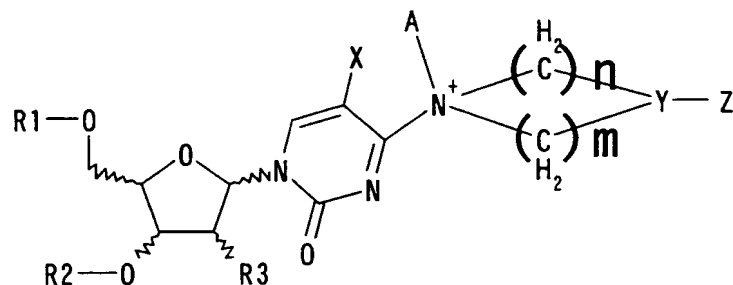
(5)

(式中、X、R1、R2、R3、n、m、A、Y、Zは前記と同義である) で表されるシチジン誘導体を得られる反応ルートを有することができる。

また、上記方法における脱水性の反応剤としては、酸ハロゲン化物あるいは酸無水物を挙げることができ、この場合は脱酸剤の存在下に上記の反応を行うことが好ましい。更に、上記の脱水性の反応剤の具体例としては、p-トルエンスルホン酸クロリドを挙げることができる。

前記3級アミンの式 (1) で表されるウリジン誘導体に対する使用量は、例えば1. 2倍モル以下とすることができる。

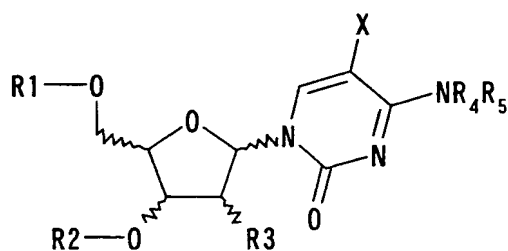
式 (5)



(5)

(式中、X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、n、m、A、Y、Zは前記と同義である)で表されるシチジン誘導体またはその塩は、新規な化合物であり、本発明に含まれる。上記式(5)の化合物としては、Xが水素原子あるいはメチル基を表し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>が水素原子あるいは水酸基の保護基、R<sub>3</sub>が水素原子、メトキシ基、メトキシエチルオキシ基、nおよびmが2、Aがメチル基、Yがメチレン基あるいは酸素原子である化合物を挙げることができる。

本発明にかかるシチジン誘導体の製造方法の他の態様は、上記式(5)で表されるシチジン誘導体またはその塩をアンモニア、あるいは1級又は2級アミンと反応させることを特徴とする式(3)



(3)

(式中、X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は前記と同義である。)で表されるシチジン誘導体の製造方法である。



本発明により、大量製造可能な方法を用いて、従来の方法に比べて効率的にシチジン誘導体を製造することができるようになった。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

式(1)で表されるウリジン誘導体(以下、ウリジン誘導体(1)と称する)のXは、水素原子や、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及び沃素原子などのハロゲン原子、炭素数1から4のアルキル基すなわちメチル基、エチル基、プロピル基、2-プロピル基、第3ブチル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルキル基すなわちクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、炭素数2から4のアルケニル基すなわちブロモビニル基であるが、これらに限定されるものではない。

ウリジン誘導体(1)のR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は独立して、水素原子あるいは水酸基の保護基を表す。水酸基の保護基としては、例えば、アルキルエーテル類、アラルキル類、アシル類、カーボネート類、スルフォネート類、シリル類をあげることができる。

アルキルエーテル類としては、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、2-メトキシエトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などを用いることができる。

アラルキル類としては、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、トリチル基、4-メトキシトリチル基、4, 4'-ジメトキシトリチル基などを用いることができる。

アシル類としては、脂肪族アシル基、芳香族アシル基のいずれも使用可能である。これらのアシル基は必要に応じて、ハロゲン、アルキルオキシ基、ニトロ基、アシル基、アルキル基などの置換基を1つ以上有していてもよい。

より好ましくは、上記アシル基として、アセチル基やプロピオニル基などの脂肪族アシル基、ベンゾイル基、トルオイル基、ニトロベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、3-クロロベンゾイル基、2-クロロベンゾイル基および4-メ

トキシベンゾイル基などの芳香族アシル基などをあげることができる。

カーボネート類としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、第3ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基などを用いることができる。

スルフォネート類としては、p-トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニル基、2, 4, 6-トリイソプロピルフェニルスルホニル基などを用いることができる。

シリル類としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、ジメチルtert-ブチルシリル基、ジフェニルメチルシリル基、トリフェニルシリル基、1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル基などを用いることができる。

ウリジン誘導体(1)のR<sup>3</sup>としては、例えば、水素原子や、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及び沃素原子などのハロゲン原子、ヒドロキシル基、炭素数1から4のアルキル基すなわちメチル基、エチル基、プロピル基、2-プロピル基、第3ブチル基、シアノ基、プロモビニル基などのアルケニル基、エチニル基などのアルキニル基、炭素数1から4のアルコキシ基すなわちメトキシ基、エチルオキシ基、n-プロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、または前述の水酸基の保護基で置換されたヒドロキシル基をあげることができる。より好ましくは、水素原子、メトキシ基、メトキシエチルオキシ基である。

式(4)および(6)で表される3級アミンは、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリ(2-プロピル)アミン、トリブチルアミン、トリ(2-ブチル)アミン、トリ(第3ブチル)アミン、ジ(2-プロピル)エチルアミン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロール、N, N'-ジメチルピペラジン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、N-メチルモルホリン、N-メチルチオモルホリンなどが例示されるが、窒素原子の求核性が反応進行に充分である限り、これらに限定されるものではない。

中でも、トリメチルアミン、N-メチルピロリジン、1, 4-ジアザビシクロ

[2. 2. 2] オクタン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルフォリン及びN, N'-ジメチルピペラジンが特に好ましい。

式(2)で表されるアンモニアあるいは1級または2級アミンのR4及びR5は独立して、水素原子や、炭素数1から4のアルキル基すなわちメチル基、エチル基、プロピル基、2-プロピル基、第3ブチル基、炭素数5から8のシクロアルキル基すなわちシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルキル基すなわちクロロメチル基、ジクロロメチル基、ブロモビニル基などの炭素数2から4のアルケニル基などを用いることができる。また、R4とR5が結合して環を形成していてもよく、その場合にはR4(R5)N基が、ピロリジン基やピペリジン基などになることができるが、これらに限定されるものではない。中でもアンモニア及びピペリジンが特に好ましい。

脱水性の反応剤としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、エステル・アミド化剤、酸触媒やフッ素化剤などをあげることができるが、これらに限定されるものではない。

酸ハロゲン化物としては、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニルクロリド、2, 4, 6-トリイソプロピルフェニルスルホニルクロリド、オキシ塩化りん、塩化チオニル、ジクロロリン酸4-クロロフェニル、塩化オキサリル、マロニルジクロリドなどを用いることができる。酸無水物としては、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などを用いることができる。エステル・アミド化剤としては、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボジイミド類、ブロモ(トリスピロリジノ)フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェートなどのフォスフォニウム塩類、2-クロロ-N-メチルピリジニウムイオダイドなどのピリジニウム塩類、ジエチルアゾジカルボキシレートなどのアゾカルボキシレート類などを用いることができる。酸触媒としては、三フッ素化ホウ素、ジエチルエーテル、四塩化すず、三塩化アルミニウムなどを用いることができる。フッ素化剤としては、ジエチルアミノサルファートリフロリド、シ

アヌル酸フロリドや1, 3-ジメチルー2, 2-ジフルオロイミダゾリンなどを用いることができる。酸ハロゲン化物が好ましく、中でもp-トルエンスルホンクロリドが特に好ましい。

本反応の反応溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサンなどのエーテル類、n-ペンタン、n-ヘキサン及びシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン及びハロゲン化ベンゼンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム及びジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、またはアセトニトリルなどが使用可能であるがこれらに限定されるものではない。中でもアセトニトリル及びクロロホルムが特に好ましい。

本発明のウリジン誘導体(1)と、3級アミン及び脱水性の反応剤との反応は、ウリジン誘導体(1)と3級アミンの溶液に、脱水性の反応剤又はそれらの溶液を添加することにより行われる。

反応系内の酸性が反応に影響を与える場合には、3級アミンとは別に、脱酸剤を加えることができる。脱酸剤としては、前述の3級アミンの他に、ピリジン、ルチジン、N, N-ジメチルアニリンなどの有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム及び炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類、イオン交換樹脂などが例示されるが、これらに限定されるものではない。中でもトリエチルアミンが特に好ましい。

ウリジン誘導体(1)に対する3級アミンの使用量は、0.5倍モルから3.0倍モルの範囲であり、1.0倍モルから2.0倍モルの範囲が好ましく、中でも1.2倍モルが更に好ましい。

ウリジン誘導体(1)と、3級アミン及び脱水性の反応剤の反応時に使用する脱水性の反応剤の量は、ウリジン誘導体(1)に対して0.5倍モルから5.0倍モルの範囲であり、1.0倍モルから3.0倍モルの範囲が好ましく、中でも2.0倍モルが更に好ましい。

ウリジン誘導体(1)と、3級アミン及び脱水性の反応剤の反応時に脱酸剤を共存させる場合の脱酸剤の量は、ウリジン誘導体(1)に対して0.5倍モルから

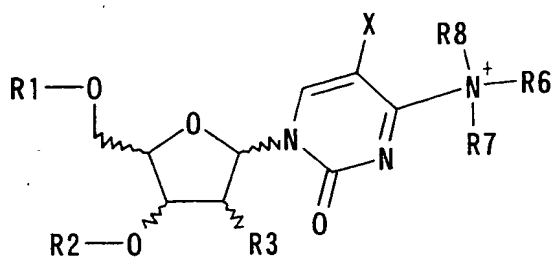
5. 0倍モルの範囲であり、1. 0倍モルから3. 0倍モルの範囲が好ましく、中でも2. 0倍モルが更に好ましい。

ウリジン誘導体(1)と3級アミンの溶液に、脱水性の反応剤又はそれらの溶液を添加するときの温度としては、 $-10^{\circ}\text{C}$ から $50^{\circ}\text{C}$ の範囲まで可能であるが、好ましくは $-5^{\circ}\text{C}$ から $10^{\circ}\text{C}$ の範囲である。

ウリジン誘導体(1)と、3級アミン及び脱水性の反応剤の反応時間としては、0. 5時間から27時間を要するが、好ましくは0. 5時間から3時間の間である。

本発明のシチジン誘導体(3)の合成は、ウリジン誘導体(1)と、3級アミン及び脱水性の反応剤を反応させた後、次いでアンモニアあるいは1級及び2級アミンと反応させることにより行われる。ウリジン誘導体(1)に対するアンモニアあるいは1級及び2級アミン(2)の使用量は0. 5倍モルから60倍モルの範囲であり、1. 0倍モルから40倍モルの範囲が好ましく、中でも2. 0倍モルから37倍モルの範囲が更に好ましい。

ウリジン誘導体(1)と、3級アミン及び脱水性の反応剤を反応させた後、次いでアンモニアあるいは1級及び2級アミンと反応するときの条件は、温度としては $-10^{\circ}\text{C}$ から $50^{\circ}\text{C}$ まで可能であるが、好ましくは $-5^{\circ}\text{C}$ から $10^{\circ}\text{C}$ の間であり、時間は0. 5時間から10時間を要するが、好ましくは0. 5時間から6時間の間である。なお、本反応においては、まず脱水性の反応剤によってウリジン誘導体の4位の活性化が進行し、活性化されたウリジン誘導体(1)は、3級アミンとの反応により式(5)で表されるシチジン誘導体あるいは式(7)



(7)

(式中R1、R2、R3、R6、R7、R8及びXは前記と同義である)で示されるアンモニウム塩が生成し、次いでアンモニアあるいは1級及び2級アミンと反応して4位のアミノ化が進行する。

シチジン誘導体(5)および(7)を単離した後にアンモニアあるいは1級及び2級アミンで処理することにより、シチジン誘導体(3)を製造することもできる。

以上本発明によりシチジン誘導体(3)をより効率的に製造できるようになった。

#### 実施例

以下に実施例をあげて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

##### 実施例1

3', 5'-O-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシウリジン10.0gにアセトニトリル50mL、トリエチルアミン4.0g及び1-メチルピペリジン2.4g(ウリジン誘導体の1.2倍モル)を加え、氷浴中で攪拌した。ここにp-トルエンスルホンクロリド7.5gとアセトニトリル25mLを混合した溶液を-1.5℃以下で1時間かけて滴下した。滴下終了後1時間攪拌した。28%アンモニア水50mLを4.5℃以下で20分かけて滴下した。滴下終了後2時間30分攪拌した。析出した結晶を濾過し、アセトニトリルで洗浄して、3', 5'-O-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシシチジン7.

9.3 gを得た。収率79.5%。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.47~2.55 (m, 2H)、3.35 (s, 1H)、4.50~4.63 (m, 3H)、5.59~5.61 (m, 1H)、5.70 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H)、6.29 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H)、7.23 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H)、7.59~7.66 (m, 5H)、7.96~8.04 (m, 4H)。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  1719、1655、1491、1271、1095。

#### 比較例1

DMAPを用いた、従来法(2)に示した方法を追試した。以下に記載する。  
3', 5'- $\text{O}$ -ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシウリジン0.283 gにアセトニトリル8.5 mL、 $p$ -トルエンスルホンクロリド0.221 g及びDMAP0.141 g (ウリジン誘導体の2.1倍モル)を加え、トリエチルアミン0.117 gを滴下しながら加え、22時間室温で攪拌した。ここに28%アンモニア水5.7 mLを加え、室温で2時間攪拌し、氷冷した。結晶を濾過し、60%アセトニトリル-水で洗浄して、3', 5'- $\text{O}$ -ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシシチジン0.17 gを得た。収率60%。

このように従来法では28%アンモニア水を加える前に室温で22時間攪拌しなければならないが、本発明の方法では1時間でよく、反応時間を大幅に短縮することが可能になった。

#### 比較例2

DMAPの当量数を変えた実験を行った。以下に記載する。

3', 5'- $\text{O}$ -ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシウリジン0.2 gにアセトニトリル3.0 mL、 $p$ -トルエンスルホンクロリド0.151 g及び表1に示した当量数のDMAPを加え、トリエチルアミン80.2 mgを滴下しながら加え、30時間室温で攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析し、反応基質3', 5'- $\text{O}$ -ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシウリジンの残存率を調べた。結果を表1に示す。

表 1

反応基質に対するDMA Pの当量数	反応基質の残存率 (%)
2. 0	0. 0
1. 2	11. 0
0. 5	14. 4

以上のように、DMA Pが1. 2当量以下では原料が残ってしまい、目的物との分離操作が必要となり、工程数がかかる。これは反応系内で発生した塩化水素によってDMA Pが失活するからだと考えられる。一方、本発明で示した3級アミンは塩化水素で失活せず、1. 2当量使用した場合でも反応基質が残ることなく、短時間で目的物を得ることが出来る。

#### 実施例2

3', 5' -O-ビス (4-クロロベンゾイル) -2' -デオキシウリジン1. 0 gにアセトニトリル5 mL、トリエチルアミン0. 40 g、1-メチルピペリジン0. 24 g (ウリジン誘導体の1. 2倍モル) 及びp-トルエンスルホニルクロリド0. 76 gを加え、氷浴中2時間攪拌した。ここに2-プロパノール性アンモニア7. 5 mLを加え、氷浴中4時間攪拌した後、室温で1時間攪拌した。結晶を濾過し、アセトニトリルで洗浄して、3', 5' -O-ビス (4-クロロベンゾイル) -2' -デオキシシチジン0. 54 gを得た。収率54%。

#### 実施例3

3', 5' -O-ビス (4-クロロベンゾイル) -2' -デオキシウリジン2. 0 gにアセトニトリル60 mL、トリエチルアミン0. 81 g、1, 4-ジアザビスクロ [2. 2. 2] オクタン0. 54 g (ウリジン誘導体の1. 2倍モル) 及びp-トルエンスルホニルクロリド1. 5 gを加え、室温で3時間攪拌した。ここにアンモニアガスを1時間室温で吹き込み、氷浴中30分間攪拌した。結晶を濾過し、アセトニトリルで洗浄して、3', 5' -O-ビス (4-クロロベンゾイル) -2' -デオキシシチジン1. 52 gを得た。収率75. 2%。

#### 実施例4

3', 5' -O-ビス (4-クロロベンゾイル) -2' -デオキシウリジン3.



0 gにクロロホルム30 mL、トリエチルアミン0.72 g、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン0.80 g (ウリジン誘導体の1.2倍モル) 及びp-トルエンスルホニルクロリド1.36 gを加え、室温で30分間攪拌した。ここにアンモニアガスを1時間室温で吹き込み、氷浴中1時間攪拌した。水100 mL、メタノール100 mLを加えてスラッジした後、結晶を濾過し、水-メタノール(1:1)混合溶媒で洗浄して、3',5'-O-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシシチジン2.42 gを得た。収率80.9%。

#### 参考例1

チミン 5.0 gをHMD S 41.8 mLに懸濁し、3時間加熱還流した。放冷後、過剰のHMD Sを留去した。残さにクロロホルム 60 mLを加え溶解した後、3,5-O-ビス(4-クロロベンゾイル)-2'-デオキシリボフラノース-1-イル クロリド 11.4 g (85%含量)を加え、さらにクロロホルム60 mLを加え、50℃で4時間加熱攪拌した。放冷後、炭酸水素ナトリウム 4.46 gの水70 mL溶液およびメタノール70 mLを加えて室温で1時間攪拌した。水層を除去した後、炭酸ナトリウム300 mgの水30 mL溶液を加え、室温で10分間攪拌した。分液後、有機層の溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) にて精製し、3',5'-O-ビス(4-クロロベンゾイル)チミジン10.5 gを得た。収率90%。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65 (d,  $J=0.7\text{ Hz}$ , 3H), 2.55-2.66 (m, 2H), 4.48-4.68 (m, 3H), 5.61-5.65 (m, 1H), 6.28-6.32 (m, 1H), 7.50 (d,  $J=0.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.57-7.64 (m, 4H), 7.99-8.04 (m, 4H), 11.4 (s, 1H).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3193, 3067, 1720, 1680, 1593, 1488, 1276, 1013, 761.

#### 実施例5

3',5'-O-ビス(4-クロロベンゾイル)チミジン (Xがメチル基である

ウリジン誘導体) 3.00 gのアセトニトリル15 mL懸濁液に、1-メチルピペリジン 0.85 mL (ウリジン誘導体の1.2倍モル) とトリエチルアミン 1.70 mLを加えた後、冷却した。p-トルエンスルホニルクロリド 2.31 gのアセトニトリル15 mL溶液を0℃以下に保ちながら滴下した後、0℃以下を保ちながら3時間攪拌した。0℃以下を保ちながら28%アンモニア水 15 mLを加え、6時間攪拌した。溶媒をろ過して得られた残さにメタノール10 mLを加え、氷冷下2時間攪拌した。溶媒をろ過し得られた固体を乾燥することにより、3', 5'-O-ビス(4-クロロベンゾイル)-5-メチル-2'-デオキシシチジン 1.59 gを淡褐色固体として得た。収率52%。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68 (s, 3H), 2.42-2.56 (m, 2H), 4.47-4.50 (m, 1H), 4.54-4.59 (m, 1H), 4.64-4.69 (m, 1H), 5.60-5.64 (m, 1H), 6.31-6.35 (m, 1H), 6.86 (br s, 1H), 7.39 (br s, 2H), 7.59-7.64 (m, 4H), 7.98-8.04 (m, 4H).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3470, 1681, 1488, 1270, 1093, 760.

#### 参考例2

3', 5'-O-ビス(4-クロロベンゾイル)-5-メチル-2'-デオキシシチジン0.71 gのメタノール4 mL懸濁液に、水酸化ナトリウム-メタノール溶液(水酸化ナトリウム100 mgをメタノール4 mLに溶解して調整) 0.7 mLを加え、45℃で5時間加熱攪拌した。放冷後、塩酸-メタノール溶液にて中和し、メタノールを留去した。残さにクロロホルムと水を加えた後、分液し、水層をクロロホルムで洗浄した。水層を濃縮したのちに6 N塩酸水溶液を加えて酸性にし、アセトン5 mLを加えて-14℃で一晩放置した。析出した固体を濾取、乾燥することにより、5-メチル-2'-デオキシシチジン塩酸塩0.37 gを淡褐色固体として得た。収率97%。

#### 参考例3

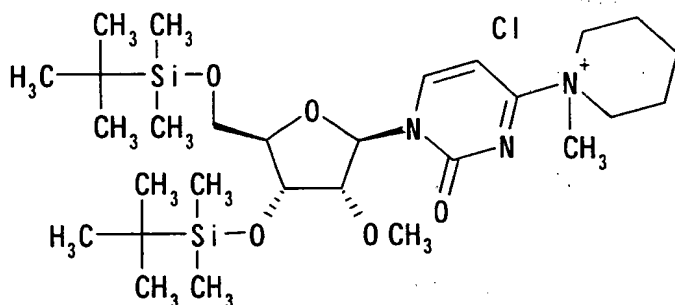
2'-O-メチルウリジン 1.01 g とイミダゾール 0.67 g の DMF 20 mL 溶液に、クロロ(tert-ブチル)ジメチルシラン 1.3 g を加えて室温で7時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=3:7)にて精製して3',5'-O-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)-2'-O-メチルウリジン 1.44 g を無色粉末として得た。収率76%。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.085 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 3.55 (s, 3H), 3.60 (dd,  $J=1.7\&4.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.77 (dd,  $J=2.0\&12.0\text{ Hz}$ , 1H), 4.18 (dd,  $J=2.0\&12.0\text{ Hz}$ , 1H), 4.02~4.06 (m, 1H), 4.24 (dd,  $J=4.9\&7.1\text{ Hz}$ , 1H), 5.68 (dd,  $J=2.0\&8.3\text{ Hz}$ , 1H), 5.94 (d,  $J=2.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 1H), 8.77 (br s, 1H).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3463, 2953, 2930, 2858, 1691, 1630, 1542, 1463, 1192, 1124, 1035, 1012, 839, 683.

#### 実施例6

3',5'-O-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)-2'-O-メチルウリジン 750 mg のアセトニトリル 10 mL 溶液に、1-メチルピペリジン 0.23 mL (ウリジン誘導体の1.2倍モル) とトリエチルアミン 0.45 mL を加えた後、冷却した。p-トルエンスルホニルクロリド 614 mg のアセトニトリル 5 mL 溶液を氷冷下で滴下した後、1時間攪拌した。原料消失後、反応液 1 mL をとって濃縮し、残さにジエチルエーテルを加えて析出する結晶をろ去した。ろ液を濃縮後、残さをn-ヘキサンで洗浄、乾燥し、[[3,5-O-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)-2-O-メチルリボフラノース-1-イル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4-ピリミジニル]-1-メチルピペリジニウム クロリド (反応中間体)



(8)

を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.065 (s, 3H), 0.088 (s, 3H), 0.095 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 2.2~1.6 (m, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.74 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.80 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.0~4.2 (m, 5H), 4.60 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 7.40 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.88 (d, J=7.3Hz, 1H).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> 3453, 3194, 3058, 2953, 2930, 2859, 1702, 1462, 1256, 1129, 1073, 838, 780.

残りの反応液に氷冷下、28%アンモニア水 3.5mLを加え、2時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルで希釈して水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム=1：25）にて精製して3', 5'-オービス（t-ブチルジメチルシリル）-2'-O-メチルシチジン544mgを無色粉末として得た。収率73%。

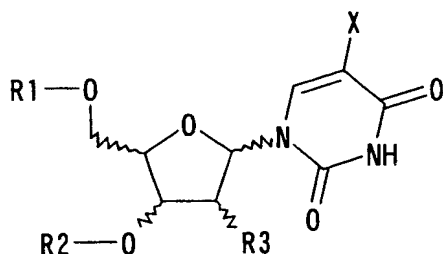
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.054 (s, 3H), 0.076 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.89

(s, 9H), 0.94 (s, 9H), 3.61 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.78 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 4.09 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 4.18 (d,  $J=4.9$  &  $8.8$  Hz, 1H), 5.61 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 8.17 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3355, 3200, 2955, 2930, 2859, 1647, 1491, 1255, 1129, 1073, 838, 781.

## 請 求 の 範 囲

## 1. 式 (1)



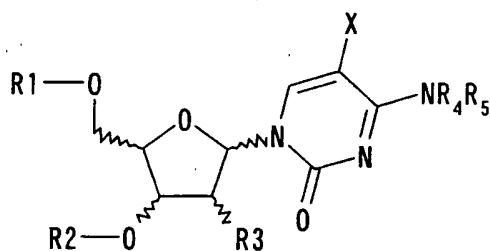
(1)

(式中Xは水素原子、ハロゲン原子、炭素数1から4のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルキル基、炭素数2から4のアルケニル基を表し、R1、R2はそれぞれ独立して、水素原子あるいは水酸基の保護基を表し、R3は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、炭素数1から4のアルキル基、シアノ基、アルケニル基、アルキニル基、炭素数1から4のアルコキシ基、水酸基の保護基で置換されたヒドロキシル基を表す)で表されるウリジン誘導体を3級アミン及び脱水性の反応剤と反応させ、ついで式(2)



(2)

(式中、R4及びR5はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1から4のアルキル基、炭素数5から8のシクロアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルキル基、炭素数2から4のアルケニル基、R4とR5は結合して環を形成していてもよいことを表す)で表されるアンモニアあるいは1級又は2級アミンと反応させることを特徴とする、式(3)



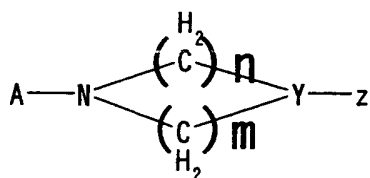
(3)

(式中、X、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ および $R_5$ は前記と同義である。)で表されるシチジン誘導体の製造方法。

2.  $R_1$ 、 $R_2$ がそれぞれ独立して炭素数1から4の脂肪族アシル基、芳香族アシル基、炭素数1から4のアルキル基で置換された芳香族アシル基、ハロゲン原子で置換された芳香族アシル基、炭素数1から4のアルコキシ基で置換された芳香族アシル基、トリアルキルシリル基であり、 $R_3$ が水素原子、炭素数1から4のアルコキシ基、炭素数1から4のアルコキシ基で置換された炭素数1から4の脂肪族アルキルオキシ基、炭素数1から4の脂肪族アシルオキシ基、芳香族アシルオキシ基、炭素数1から4のアルキル基で置換された芳香族アシルオキシ基、ハロゲン原子で置換された芳香族アシルオキシ基、炭素数1から4のアルコキシ基で置換された芳香族アシルオキシ基である請求項1記載のシチジン誘導体の製造方法。

3. Xが水素原子あるいはメチル基を表し、 $R_3$ が水素原子、メトキシ基、メトキシエチル基である請求項2記載のシチジン誘導体の製造方法。

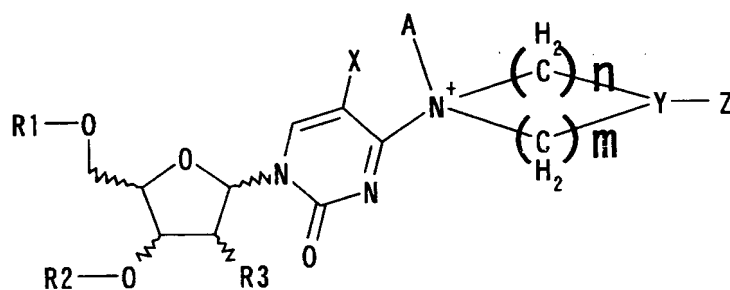
4. 3級アミンが式(4)



(4)

(式中、 $n$ 及び $m$ はそれぞれ独立に1から4の整数を表し、 $Y$ は水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、硫黄原子を表し、 $Z$ は水素原子、炭素数1から4のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルキル基、炭素数2から4のアルケニル基、 $A$ と結合して環を形成していてもよいことを表し、 $A$ は炭素数1から4のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルキル基、炭素数2から4のアルケニル基、 $Z$ と結合して環を形成していてもよいことを表す)で表される脂環式アミンである請求項1から3に記載のシチジン誘導体の製造方法。

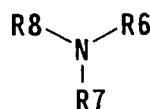
5. ウリジン誘導体を3級アミン及び脱水性の反応剤と反応させた際の反応中間体が、式(5)



(5)

(式中、 $X$ 、 $R1$ 、 $R2$ 、 $R3$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $A$ 、 $Y$ 、 $Z$ は前記と同義である)で表されるシチジン誘導体であることを特徴とする、請求項4に記載のシチジン誘導体の製造方法。

6. 3級アミンが式(6)



(6)

(式中、 $R6$ 、 $R7$ 及び $R8$ はそれぞれ独立して炭素数1から4のアルキル基、炭素数5から8のシクロアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4



のアルキル基、炭素数2から4のアルケニル基を表す)で表される脂肪族アミンである請求項1から3に記載のシチジン誘導体の製造方法。

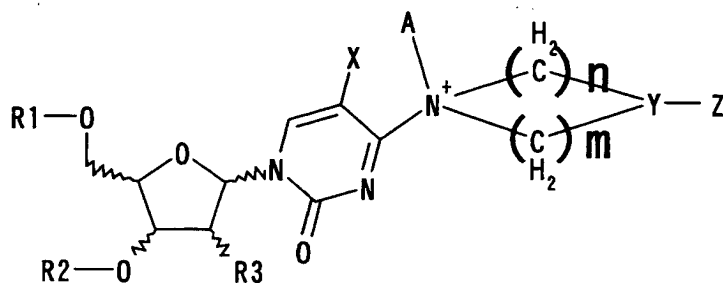
7. 3級アミンがN-メチルピペリジン、N-メチルモルフォリン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、N, N'-ジメチルピペラジン、トリメチルアミンである請求項1から6に記載のシチジン誘導体の製造方法。

8. 脱水性の反応剤が、酸ハロゲン化物あるいは酸無水物であり、脱酸剤の存在下に行うことを特徴とする請求項1から7に記載のシチジン誘導体の製造方法。

9. 脱水性の反応剤が、p-トルエンスルホン酸クロリドである請求項1から8に記載のシチジン誘導体の製造方法。

10. 3級アミンの式(1)で表されるウリジン誘導体に対する使用量が1.2倍モル以下である請求項1から9に記載のシチジン誘導体の製造方法。

11. 式(5)

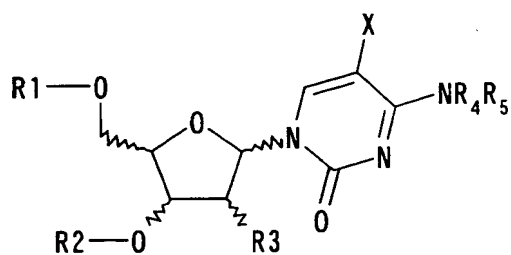


(5)

(式中、X、R1、R2、R3、n、m、A、Y、Zは前記と同義である)で表されるシチジン誘導体またはその塩。

12. Xが水素原子あるいはメチル基を表し、R1、R2が水素原子あるいは水酸基の保護基、R3が水素原子、メトキシ基、メトキシエチルオキシ基、nおよびmが2、Aがメチル基、Yがメチレン基あるいは酸素原子である請求項11に記載のシチジン誘導体またはその塩。

13. 請求項11および12に記載のシチジン誘導体またはその塩をアンモニアあるいは1級又は2級アミンと反応させることを特徴とする、式(3)



(3)

(式中、X、R 1、R 2、R 3、R 4 および R 5 は前記と同義である。)で表されるシチジン誘導体の製造方法。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H19/067, 19/073

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H19/067, 19/073

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	JP, 2000-327693, A (三井化学株式会社) 28. 11月. 2000 (28. 11. 00)、(ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 134:17582	1-13
A	JP, 6-329560, A (学校法人東京薬科大学) 29. 11月. 1994 (29. 11. 94)、(ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 122:291454	1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 07. 01

国際調査報告の発送日

17.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

印

4 C

9 4 5 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 1-143892, A (ヤマサ醤油株式会社) 6. 6月. 1989 (06. 06. 89)、(ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 111:233480	1-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03191

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07H19/067, 19/073

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07H19/067, 19/073

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	JP, 2000-327693, A (Mitsui Chemicals, Ltd.), 28 November, 2000 (28.11.00) (Family: none) & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.134:17582	1-13
A	JP, 6-329560, A (Tokyo Yakka University), 29 November, 1994 (29.11.94) (Family: none) & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.122:291454	1-13
A	JP, 1-143892, A (Yamasa Corporation), 06 June, 1989 (06.06.89) (Family: none) & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.111:233480	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
04 July, 2001 (04.07.01)

Date of mailing of the international search report  
17 July, 2001 (17.07.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

